

⑤

Int. Cl. 2:

C07D 311/16

⑯

BUNDESREPUBLIK

TSCHLAND

A 61 K 07

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 48 257 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 48 257

⑫

Aktenzeichen:

P 24 48 257.3

⑬

Anmeldetag:

10. 10. 74

⑭

Offenlegungstag:

22. 4. 76

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑤④

Bezeichnung:

Cumarinabkömmlinge, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

Troponwerke Dinklage & Co, 5000 Köln

⑦②

Erfinder:

Boltze, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bensberg;
Seidel, Peter-Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 5050 Porz; Jacobi, Haireddin, Dr.,
5672 Leichlingen; Dell, Hans-Dieter, Dipl.-Chem. Dr.,
5070 Bergisch-Gladbach

DT 24 48 257 A1

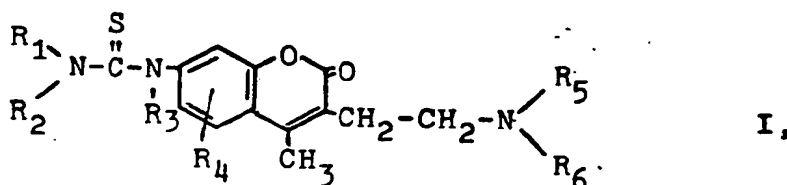
Cumarinabkömmlinge, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie
ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Cumarinderivate, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Koronardilatoren.

Es ist bereits bekannt geworden, daß gewisse Cumarinabkömmlinge eine starke koronardilatierende Wirksamkeit aufweisen. Insbesondere sei hier der α -[3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]oxyessigsäureäthylester (INN = Carbocromen; im weiteren Text als CBC bezeichnet) genannt, welcher seit Jahren therapeutisch als Koronardilatator in der Humanmedizin eingesetzt wird.

Diese bei i.v.-Applikation koronardilatatorisch sehr wirksame Verbindung wird jedoch durch enzymatische Spaltung mittels Esterasen, wie bereits H. Klarwein und R.E. Nitz (Arzneimittelforschung 15 (1965), S.555) beschrieben haben, schnell abgebaut und ist deshalb enteral verabreicht nur wenig wirksam.

Es wurde gefunden, daß die neuen Cumarinabkömmlinge der allgemeinen Formel



2

in der bedeuten

R₁ und R₂ Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigtkettige gesättigte oder einfach ungesättigte Alkylgruppen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, in denen ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann,

gerad- oder verzweigtkettige Aralkylgruppen mit insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatomen, in welchen bis zu 3 Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen, Halogenatome oder eine Methylendioxygruppe ausgetauscht sein können, Arylgruppen, in denen bis zu 2 Wasserstoffatome durch niedere Alkylgruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, niedere Alkoxygruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen ausgetauscht sein können, Cyclohexylgruppen, in denen ein Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ausgetauscht sein kann, die 2-Tetrahydrofuranmethylgruppe und schließlich R₁ und R₂ zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterocyclen mit 5 bis 7 Ringgliedern, in denen neben dem Stickstoffatom ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten sein kann und in welchen bis zu

2 Wasserstoffatome durch Methyl- oder Hydroxygruppen ausgetauscht sein können und, sofern der Heterocyclus Piperazin bedeutet, das zweite Stickstoffatom durch den Phenylrest, Benzhydrylrest oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei in letzterer ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ausgetauscht sein kann,

R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

R₄ Wasserstoff oder Methylgruppen in 6- oder 8-Stellung,

R₅ und R₆ niedere gerad- oder verzweigt-kettige gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Aralkylgruppen mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, in denen 1 bis 3 Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen, Halogenatome oder

eine Methylendioxygruppe ausgetauscht sein können, und schließlich R₅ und R₆ zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus mit 5 bis 7 Ringgliedern, in welchem ein Ringglied ein Sauerstoffatom oder ein zweites Stickstoffatom bedeuten kann, wobei im Falle eines Stickstoffatoms dieses durch niedere Alkyl- oder Arylgruppen substituiert sein kann,

nicht wie CBC enzymatisch im Organismus leicht gespalten werden. Beispielhaft wurden Resorptions- und Blutspiegelwerte der erfindungsgemäßen Verbindung N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran-7-yl/morpholinocarbothioamid

(I, NR₁R₂ bzw. NR₅R₆ = Morpholino, R₃ und R₄ = H; im weiteren Text als MMO bezeichnet) nach oraler Verabreichung am Hund untersucht. Nach Applikation von 5 mg/kg wurden maximale Blutspiegelwerte von 8,6 bis 12,4 μ MMO/5 ml Blut während der ersten bis fünften Stunde ermittelt. Nach 8 Stunden war unverändertes MMO im Blut noch nachweisbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine starke koronardilatierende Wirksamkeit, wie Versuche an pharmakologischen Testmodellen zeigen. Bei intravenöser Applikation von 2 mg/kg Körpergewicht am narkotisierten Hund bei geschlossenem Thorax wurde eine wesentliche Steige-

zung des Koronardurchflusses festgestellt, wobei der Eff kt
mehr als ine Stunde anhielt. Zugleich verminderte sich di
"arteriocoronarvenöse Sauerstoffdifferenz" (ADV) als Zeichen
eines Sauerstoffmehrangebots an den Herzmuskel.

In der Tabelle 2 ist die Wirksamkeit einiger beispielhaft
herausgegriffener Verbindungen verzeichnet. Folgende Angaben
wurden zusammengefaßt:

- Spalte 1: Struktur der Verbindung;
Spalte 2: die Veränderung des arteriellen Blutdrucks im
linken Ventrikel (sind zwei Zeichen vorhanden, so
bedeutet das erste die Veränderung des systolischen,
das zweite die Veränderung des diastolischen Blut-
drucks);
Spalte 3: die Veränderung des **Blutflusses** aus dem
Koronarsinus;
Spalte 4: die Veränderung der Sauerstoffsättigung des Koronar-
sinusblutes;
Spalte 5: die Veränderung der Herzfrequenz.

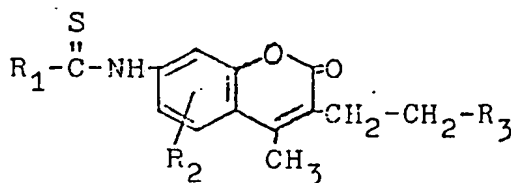
Die Bedeutung der in Tabelle 2 verwendeten Zeichen ist in der
Tabelle 1 erläutert:

T a b e l l e 1


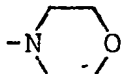
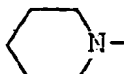
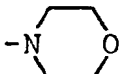
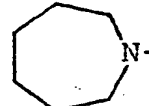

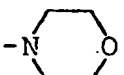
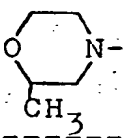
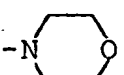
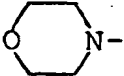
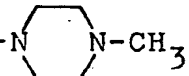
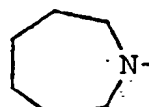
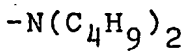

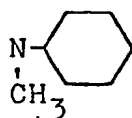
Anstieg / Abfall	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5
	Blutdruck in Torr	Blutfluß Koronar- sinus in %	O ₂ -Sätti- gung in %	Herzfrequenz Schläge/Min.
Ø Ø	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10
(+) (-)	10 - 20	10 - 20	10 - 20	10 - 20
+ -	20 - 50	20 - 50	20 - 30	20 - 50
++ --	50 - 100	50 - 100	30 - 50	50 - 80
+++ ---	üb r 100	über 100	über 50	über 80

Tabelle 2

(verabreicht wurden 2 mg/kg intravenös am narkotisierten Hund)



MMO

R_1	R_2	R_3	2	3	4	5
	H		(-)	+++	+++	Ø
MMO 1 mg/kg			(-)/(+)	+++	+++	Ø
	6-CH ₃		(+)/Ø	+++	++	Ø
	H		Ø	+++	++	Ø
(CH ₂ =CH-CH ₂) ₂ N-	H		Ø	+	++	Ø
	H		Ø	++	+++	(-)
	H		Ø	+++	+++	-
	H		Ø	+++	+++	-
	H		Ø	++	+++	Ø
MMO 20 mg/kg	i.d.		Ø	+++	+++	Ø

609817/1165

/ 10

ORIGINAL INSPECTED

6

Wie am Beispiel von MMO erkennbar ist (letztes Beispiel in Tabelle 2), sind zumindest einige der erfindungsgemäßen Verbindungen auch i.d. wirksam. Darüberhinaus konnte im Fall von MMO nachgewiesen werden, daß die Wirkung nach i.d. Verabreichung langanhaltend ist. Eine Stunde nach Applikation war die Zunahme des Koronardurchflusses noch nicht wieder auf 50 % der maximalen Zunahme abgefallen.

Neben den obengenannten Wirkqualitäten zeigte eine Anzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen sedierende und analgetische Effekte. Die in Tabelle 3 angeführten DE_{50} -Werte wurden nach oraler Applikation an der Maus im Falle der Analgesie am bekannten hot-plate-Modell, im Falle der Sedierung am Modell der Balance-Stange ermittelt. Das Zeichen \emptyset bedeutet eine $DE_{50} = > 200$ mg/kg Körpergewicht.

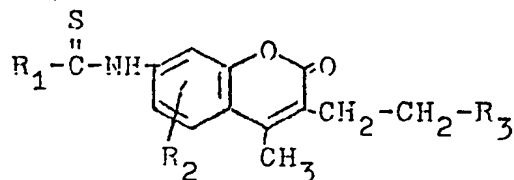
(Tabelle 3 auf der folgenden Seite)

/ 11

BAD ORIGINAL

609817/1165

T a b e l l e 3



R ₁	R ₂	R ₃	Analgesie in mg/kg	Sedation in mg/kg
$[CH_3-CH(CH_3)CH_2]_2=N-$	H		0	66*)
	H (MMO)		109	0
$(C_2H_5)_2=N-$	H		90	94
$(CH_2=CH-CH_2)_2=N-$	H		80	86
	H		34	12
$(C_2H_5)_2=N-$	6-CH ₃		79	76
	6-CH ₃		92	78
$(CH_2=CH-CH_2)_2=N-$	H		41	64
Zum Vergleich: Amitriptylin			50	46
Dextropropoxyphenhydrochlorid			28,5	21,3
Nortriptylin			100	36
Phenobarbital			-	16

*) Diese Verbindung zeigte auch am Modell des Elektroschocks einen antikonvulsiven Effekt mit einer DE₅₀ von 55 mg/kg.

TROPONWERKE Dinklage & Co. Köln-Mülheim

Darüber hinaus zeigten eine Anzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen eine antiphlogistische Wirksamkeit, welche gleich stark oder auch stärker war als die des üblicherweise zum Vergleich herangezogenen Phenylbutazons. Die Ergebnisse der Prüfung, gemessen an der Beeinflussung des Pfotenödems nach Kaolinapplikation bei der Ratte sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt. Die Testsubstanzen wurden den Versuchstieren eine Stunde vor Auslösung eines durch Kaolin verursachten Pfotenödems in Traganth suspension per Schlundsonde verabreicht. In Tabelle 4 entsprechen die Angaben den Dosen, die zu einer Hemmung der Pfotenödementwicklung führten, die halb so groß war wie nach oraler Anwendung von 50 mg Phenylbutazon pro kg Körpergewicht.

(Tabelle 4 auf folgender Seite)

/ 13

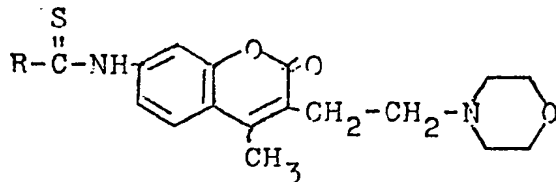
609817/1165

ORIGINAL INSPECTED

$$\text{R}_1-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_2)-\text{C}_4\text{H}_2(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_3$$
/ 14

In Tabelle 5 sind die Dosen angeführt, welche zu einer gleich-
starken Hemmung der Pfotenödementwicklung führten wie nach
Applikation von 50 mg Phenylbutazon/kg Körpergewicht

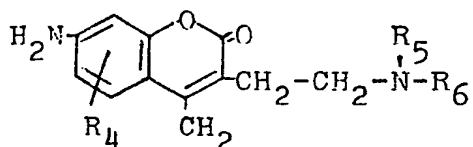
T a b e l l e 5



R	Dosis in mg/kg
	100
H ₃ C-NH-	12,5
	25
(n-C ₆ H ₁₃) ₂ N-	25
H ₃ CO--NH-	25
	50
	100

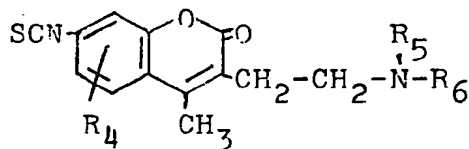
Die Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen ist verhältnismäßig gering. Für MPO wurde an der Maus bei intravenöser Applikation eine DL_{50} von 203,3 mg/kg, bei oraler Verabreichung eine solche von 1887 mg/kg gefunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R_{1-6} die obenangegebene Bedeutung haben, können hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



II,

in welcher R_{4-6} die angegebene Bedeutung haben, mit Thiophosgen zu Verbindungen der allgemeinen Formel



III,

in welcher R_{4-6} die angegebene Bedeutung haben, und anschließende Addition von Aminen der allgemeinen Formel

/ 16

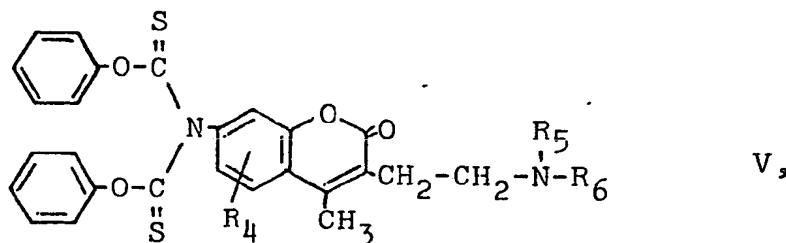
BAD ORIGINAL

609817/1165



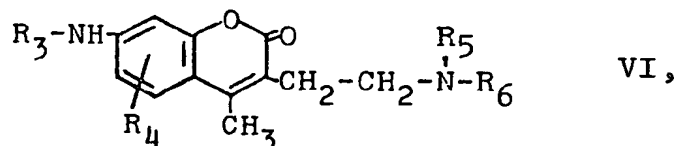
in welcher R_1 und R_2 die angeführte Bedeutung haben.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Chlorthioameisensäurephenylester zu Verbindungen der allgemeinen Formel

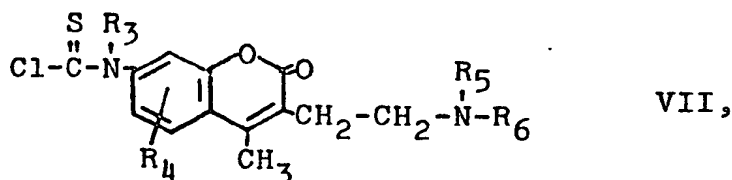


in welcher R_{4-6} die angeführte Bedeutung haben, und anschließende Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel IV erhalten werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel

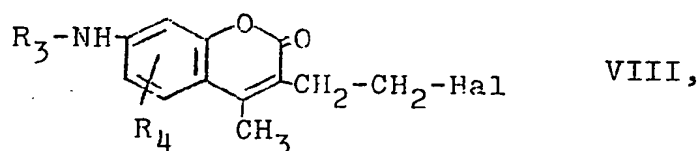


in welcher R_{3-6} die obenangeführte Bedeutung haben, mit Thiophosgen zu Verbindungen der allgemeinen Formel



und anschließende Kondensation mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhalten werden.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Stoffe der allgemeinen Formel II und VI sind überwiegend unbekannt. Sie können hergestellt werden durch Kondensation von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R_3 und R_4 die angeführte Bedeutung haben und Hal für ein Halogenatom steht, mit Aminen der allgemeinen Formel



in welcher R_5 und R_6 die angegebene Bedeutung haben. Die Kondensation wird in der Hitze in Gegenwart eines vorzugsweise höhersiedenden inerten Lösungsmittels durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II und VI können aber auch aus einer entsprechend substituierten 7-Ureidoverbindung durch Hydrolyse hergestellt werden.

Die Hydrolyse kann in alkalischem, aber bevorzugt auch saurem Medium erfolgen. Als besonders geeignet erwiesen sich verdünnte Mineralsäuren, Eisessig/Schwefelsäure bzw. Eisessig/Salzsäure.

Die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Thiophosgen zu Verbindungen der allgemeinen Formel III wird zweckmäßig in Gegenwart von Verdünnungsmitteln durchgeführt. Als Verdünnungsmittel können solche Verwendung finden, in denen das Amin löslich ist und die nicht mit Thiophosgen reagieren. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Chloroform.

Daneben ist auch die Verwendung verdünnter Säuren wie Salzsäure

und Schwefelsäure als Lösungsmittel möglich. Die Reaktionstemperaturen liegen bei Raumtemperatur oder darunter. Erhöhte Temperaturen führen zu geringeren Ausbeuten. Zweckmäßigerweise wird mit einem Überschuß an Thiophosgen gearbeitet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind zum Teil instabil. In diesen Fällen werden sie ohne Isolierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV zur Reaktion gebracht. Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel III stabil sind, hat sich ihre Isolierung und Reinigung als zweckmäßig erwiesen, da reinere Endprodukte entstehen. Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel IV verläuft bei Raumtemperaturen zumeist exotherm, sodaß die Verwendung von Verdünnungsmitteln und eventuell auch Außenkühlung geboten sind. Als Verdünnungsmittel können organische inerte Lösungsmittel verwendet werden. Als besonders begünstigt haben sich Chloroform und Dimethylformamid erwiesen. Bei der Durchführung der Reaktion hat sich die Verwendung eines Überschusses von IV gegenüber III als besonders günstig erwiesen. Zweckmäßigerweise werden wenigstens 2 Mol IV pro Mol III verwendet.

Sollen die Endprodukte der allgemeinen Formel I über die Zwischenstufe der allgemeinen Formel V hergestellt werden, so werden Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Chlorthioameisensäurephenylester zur Reaktion gebracht. Dieser Arylester ist insofern anderen möglichen Alkylestern vorzuziehen, als er sich später bei der Umsetzung mit Aminen besonders leicht abspalten läßt. Die Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart von inerten organischen Verdünnungs-

mitteln und in Gegenwart von Säurefängern zur Neutralisation des freiwerdenden Chlorwasserstoffes. Als Säurefänger können anorganische und organische Basen, insbesondere tertiäre Amine Verwendung finden. Besonders bevorzugt ist in diesem Fall Pyridin. Die Reaktion wird zweckmäßig bei erhöhter Temperatur durchgeführt.

Bei Einsatz von Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI, in welcher R_3 nicht Wasserstoff ist, entstehen bei der Thiophosgenisierung zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel VII, welche wegen ihrer schwierigen Handhabung zweckmäßigerweise sofort ohne Isolierung mit Aminen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden. Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und wegen des Freiwerdens von Chlorwasserstoff in Gegenwart von Säurefängern. Bevorzugt wird der Einsatz des zu reagierenden Amins der allgemeinen Formel IV als Säurefänger, wodurch ein Überschuß von wenigstens 1 Mol IV pro Mol VII erforderlich ist. Selbstverständlich ist auch hier der Einsatz anderer Säurefänger möglich, z.B. wenn das einzusetzende Amin der allgemeinen Formel IV sehr wertvoll ist.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden wie Tabletten, Kapseln, Dragées, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Sirupe oder Suspensionen. Sie können mit galenischen Hilfsstoffen verarbeitet werden wie feste, halbfeste oder flüssige Trägerstoffe, Emulgiermitteln, Dispergierungsmitteln, Sprengmitteln, Kl b-mitteln, Gleitmitteln und Geschmacksstoffen.

Besonders bevorzugt sind hier Formulierungen für orale und intravenöse Darreichung. Der Wirkstoffgehalt einer oralen Darreichungsform liegt hier zwischen 100 und 300 mg pro Einheit. Für Injektionen wird ein Wirkstoffgehalt beispielsweise zwischen 50 und 150 mg empfohlen.

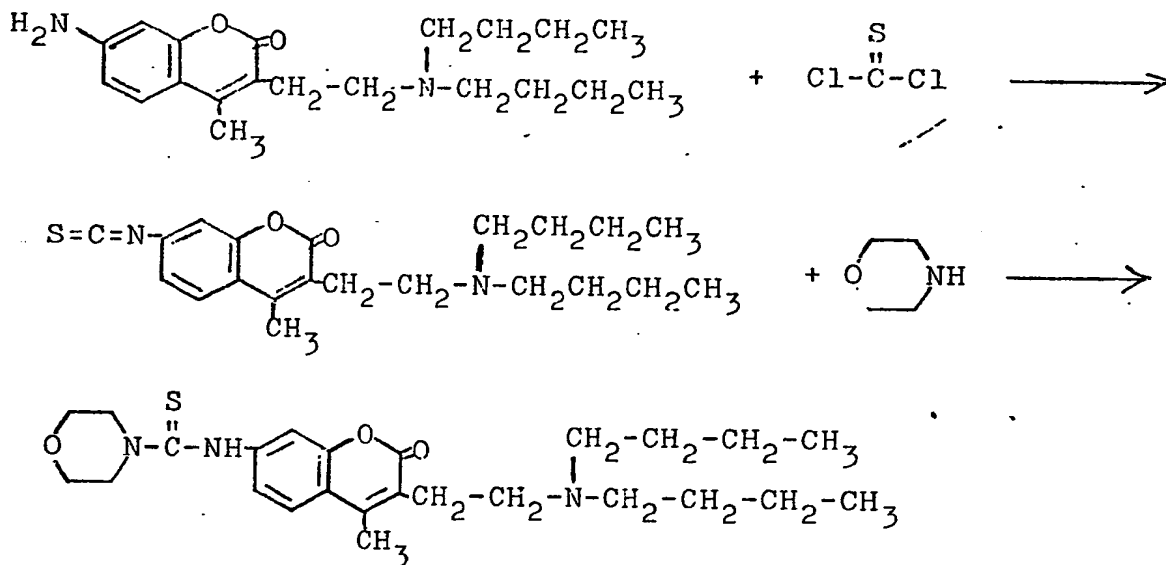
(Beschreibung der Versuche auf den folgenden Seiten)

Beschreibung der Versuche:

Beispiel 1 (Methode A)

N-3-(2-Di-n-butylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran-

7-yl)morpholinocarbothioamid



3,3 g (= 0,01 Mol) 7-Amino-3-(2-dibutylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran werden in 120 ml 0,1 normaler Salzsäure gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,5 g (= 0,013 Mol) Thiophosgen versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden gerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, in Chloroform aufgenommen und die erhaltene Lösung je zweimal mit 2 normaler Natriumcarbonatlösung und dann mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformphase und Einengen auf ca. 100 ml werden unter Kühlung und Rühren 2,6 g (= 0,03 Mol) Morpholin, gelöst in 10 ml Chloroform, zugetropft. Anschließend wird eine Stunde gerührt, sodann das Chloroform abgedampft und der

Rückstand aus einem Gemisch aus Chloroform-Isopropanol rekristallisiert. Es werden 3,3 g (= 71,7 % der Theorie) N-[3-(2-Di-n-butylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]morpholino-carbothioamid vom Schmelzpunkt 163,5-164,5° C erhalten.

Für $C_{25}H_{37}N_3O_3S$

berechnet: C 66,31 %, H 8,12 %, N 9,15 %, S 6,98 %;

gefunden: C 65,81 %, H 8,12 %, N 9,07 %, S 6,90 %.

Beispiel 2 (Methode B)

N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]-

piperidinocarbothioamid

a) [4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]iso-
thiocyanat

25 g (= 0,087 Mol) 7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran werden in 400 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, filtriert und unter kräftigem Rühren mit 12,5 g (= 0,109 Mol) Thiophosgen versetzt. Nach Zusatz von 200 ml Chloroform wird das Gemisch mit 35 g Natriumhydrogencarbonat auf pH 5 eingestellt und 12 Stunden gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit weiteren 10 g Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt und mit 1,5 l Chloroform extrahiert. Nach zweimaliger Wäsche mit Wasser wird das Chloroform im Vakuum bei 3 mm Hg eingedampft, der Rückstand in wenig Chloroform über eine Kieselgel-Säule mit absolutem Aceton als Laufmittel gereinigt und das Eluat abgedampft. Man erhält 21,25 g (= 74,3 % der Theorie) [4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]isothiocyanat vom Schmelzpunkt 133-134,5° C.

/ 23

BAD ORIGINAL

609817/1165

b) 6,6 g (= 0,02 Mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung werden in 50 ml absolutem Chloroform gelöst und langsam unter Kühlung mit 17 g (= 0,2 Mol) Piperidin versetzt. Nach zweistündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Petroläther eingetragen, der entstehende Niederschlag abfiltriert, in siedendem Dichlormethan aufgenommen und die Verbindung durch Zusatz von Petroläther wieder gefällt. Man erhält 7,1 g (= 85,6 % der Theorie) an N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]piperidinocarbothioamid mit einem Schmelzpunkt von 213-215° C.

Für $C_{22}H_{29}N_3O_3S$

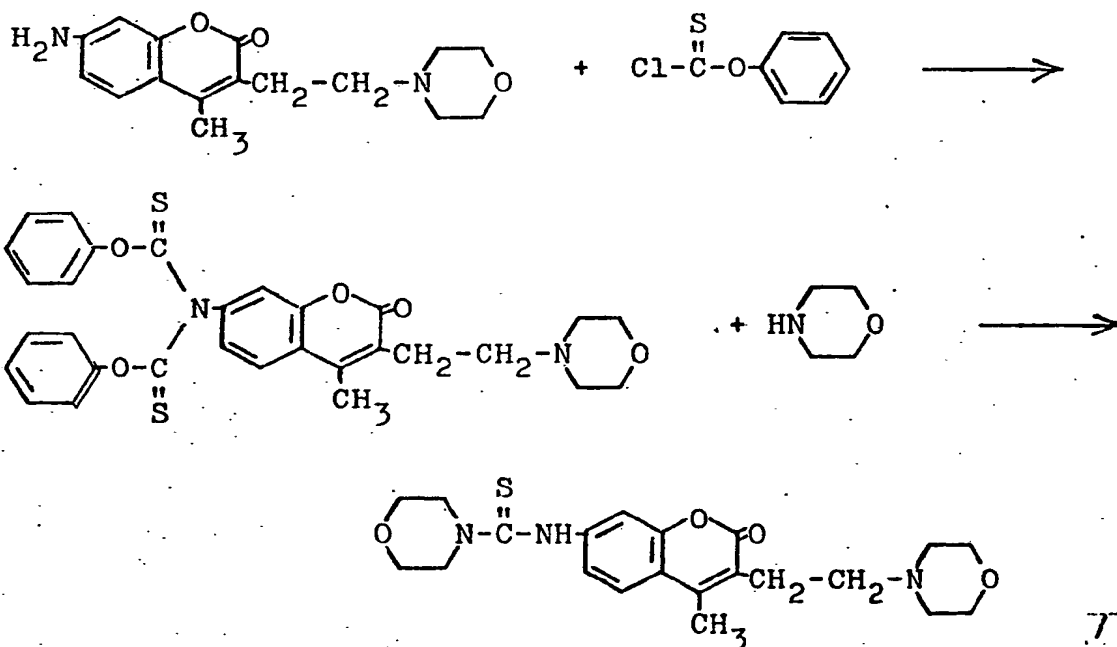
berechnet: C 63,59 %, H 7,04 %, N 10,11 %, S 7,72 %;

gefunden: C 63,30 %, H 7,02 %, N 9,96 %, S 7,54 %.

Beispiel 3 (Methode C)

N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]=

morpholinocarbothioamid



a) N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]-bis(phenoxythiocarb)imid

2,9 g (= 0,01 Mol) 7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran werden in 250 ml absolutem Chloroform weitgehendst gelöst und mit 3,15 g (= 0,04 Mol) Pyridin versetzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur unter Rühren 5,5 ml (= 0,04 Mol) Chlorthioameisensäurephenylester innerhalb von 5 Minuten eingetropft. Nach zweistündigem Kochen wird die Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, dann abgedampft, der Rückstand in ein Gemisch aus Eisessig-Chloroform aufgenommen und mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach Aufbewahren in der Kälte erhält man 3,8 g (= 67,8 % der Theorie) N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]bis(phenoxythiocarb)imid vom Schmelzpunkt 192,5-193° C.

b) 5,6 g (= 0,01 Mol) vorstehender Verbindung werden in der Wärme in 100 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 3,5 g (= 0,04 Mol) Morpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vom Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und die Lösung an Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform/Methanol (9:1) gereinigt. Man erhält 4 g (= 96 % der Theorie) an N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]morpholinocarbothioamid vom Schmelzpunkt 225-226° C (unter leichter Zersetzung).

Für $C_{21}H_{27}N_3O_4S$

berechnet: C 60,41 %, H 6,52 %, N 10,06 %, S 7,68 %;

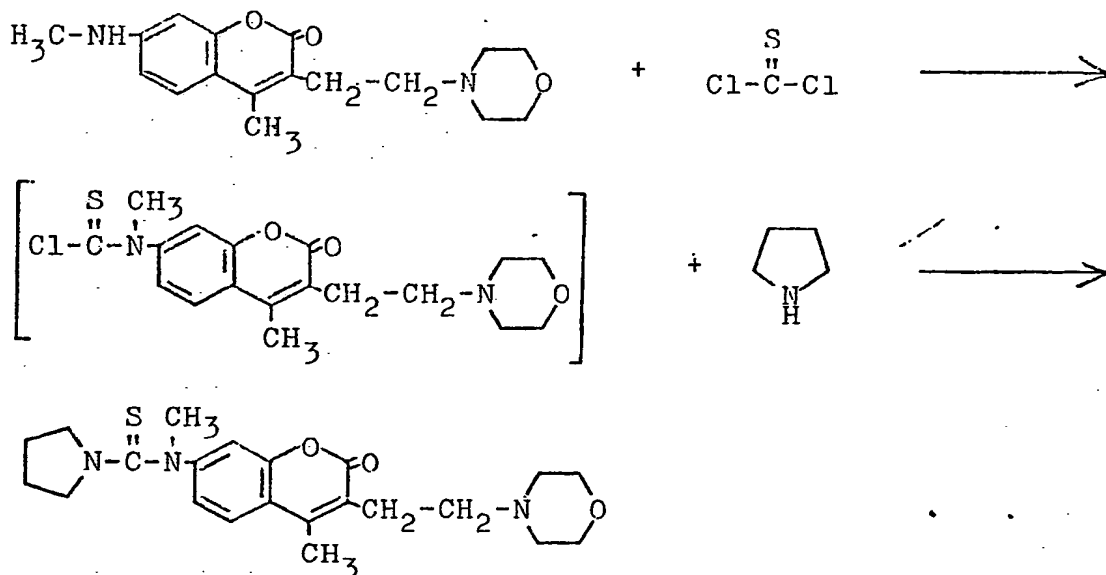
gefunden: C 60,26 %, H 6,52 %, N 9,86 %, S 7,59 %.

7.25

609817/1165

Beispiel 4 (Methode D)

N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]=
pyrrolidinocarbothioamid



6 g (= 0,02 Mol) 4-Methyl-7-methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran werden in 250 ml absolutem Chloroform gelöst und mit einer Lösung aus 4,6 g (= 0,04 Mol) Thiophosgen in 20 ml Chloroform versetzt. Nach zwölfstündigem Stehen wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand, bestehend aus rohem N-Methyl-N-[4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]chlorameisensäurethioamid, wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, mit 14,2 g (= 0,2 Mol) Pyrrolidin versetzt und zwölf Stunden gerührt. Nach dem Auswaschen mit 2 normaler Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser wird die Lösung eingengt und an Kieselgel (Laufmittel Benzol-Äthanol 9:1) gereinigt. Man erhält 6,9 g (= 83,3 % der Theorie) an N-[4-Methyl-

3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-ylpyrrolidinocarbo-
thioamid vom Schmelzpunkt 174° C.

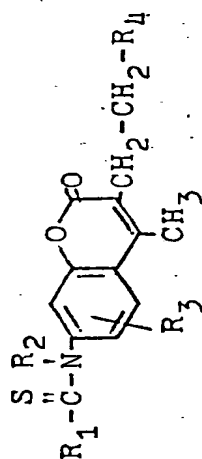
Für $C_{22}H_{29}N_3O_3S$

berechnet: C 63,57 %, H 7,05 %, N 10,11 %, S 7,72 %;

gefunden: C 63,80 %, H 7,09 %, N 9,74 %, S 7,64 %.

Analog den vorstehenden Beispielen wurden die auf den
folgenden Seiten beschriebenen Verbindungen hergestellt.

Erfindungsgemäße Verbindungen, die nach den vorstehend beschriebenen Methoden A, B, C und D hergestellt wurden.



Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in % berechnet(b) u. gefunden(g)				Summenformel
							C	H	N	S	
5		H	6-CH ₃		B	195	b: 64,2 g: 63,9	7,3 7,4	9,8 9,6	7,5 7,4	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃ S
6		CH ₃	H		D	116-118	b: 61,23 g: 61,09	6,77 6,71	9,74 9,48	7,43 7,37	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
7		CH ₃	H		D	103-105	b: 63,28 g: 63,66	7,48 7,26	10,06 9,74	7,68 7,87	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₃ S
8		CH ₃	H		D	138-148	b: 65,93 g: 66,09	8,30 7,94	8,87 8,56	6,77 6,54	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃ S
9		H	H		B	179-180	b: 62,50 g: 62,74	7,24 7,44	10,41 10,16	7,95 7,86	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃ S

609817/1165

BAD ORIGINAL

Feispiel
Nr.

Methode

Analyse in %

Summenformel

berechnet(b) u. gefunden(g)
C H N S

Fp.
in °C

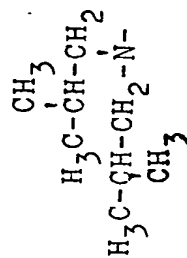
R₄

R₃

R₂

R₁

10



H

H

H

169-171



H

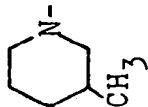
H

H

b: 65,33 8,11 9,14 6,98
g: 65,08 8,07 8,82 7,12

C₂₅H₃₇N₃O₃S

11



H

CH₃

H

102-105



H

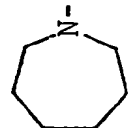
CH₃

H

b: 64,78 7,50 9,48 7,22
g: 65,12 7,41 9,10 7,19

C₂₄H₃₃N₃O₃S

12



H

H

H

191-194



H

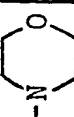
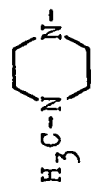
H

H

b: 64,31 7,27 9,78 7,46
g: 64,46 7,28 9,50 7,48

C₂₃H₃₁N₃O₃S

13

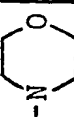


H

H

H

220-221



H

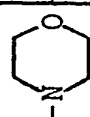
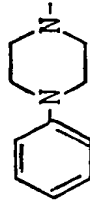
H

H

b: 61,36 7,02 13,01 7,45
g: 61,20 7,05 13,62 7,39

C₂₂H₃₀N₄O₃S

14

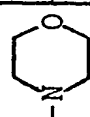


H

H

H

219-222



H

H

H

b: 65,87 6,55 11,37 6,51
g: 66,07 6,57 11,42 6,52

C₂₇H₃₂N₄O₃S

15



H

H

H

213-214



H

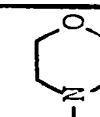
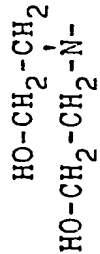
H

H

b: 64,98 7,50 9,47 7,23
g: 64,93 7,44 9,15 7,25

C₂₄H₃₃N₃O₃S

16

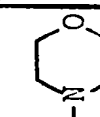


H

H

H

175-176,5



H

H

H

(zers.)


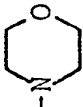
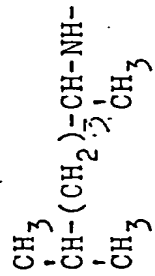
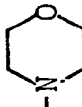
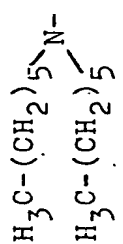
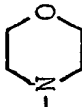
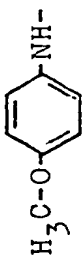
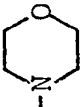
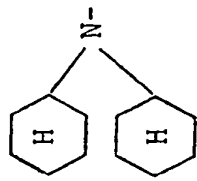
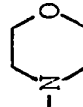
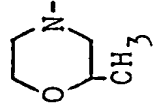
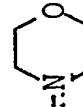
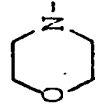
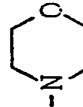
C₂₁H₂₉N₃O₃S

609817/1165

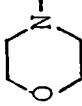
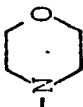
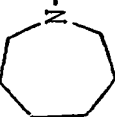
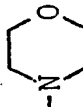
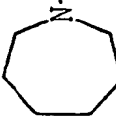
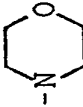
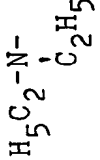
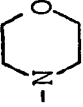

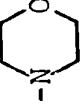
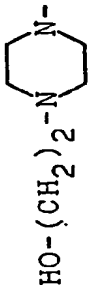
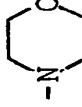
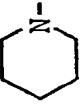
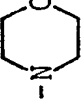

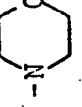
2448257

24

Beispiel
Nr.

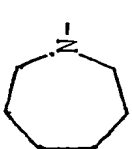
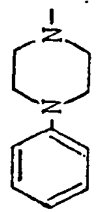
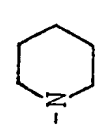
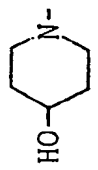
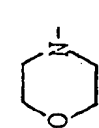
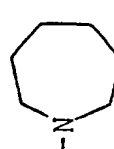
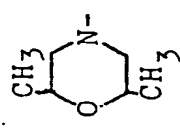
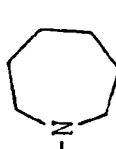
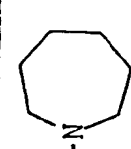
Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet(b)	C	H	N	S
25		H	H		B	199	b: 65,88 g: 65,40	6,22 6,20	9,58 9,60	7,33 7,60	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S
26		H	H		B	~ 146	b: 64,68 g: 64,35	7,92 7,60	9,43 9,30	7,20 7,42	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₃ S
27		H	H		B	103,5 - 104,5	b: 67,53 g: 67,30	8,79 8,70	8,14 7,80	6,21 5,80	C ₂₉ H ₄₅ N ₃ O ₃ S
28		H	H		B	213-215	b: 63,55 g: 63,80	6,00 5,90	9,26 9,10		C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ S
29		H	H		B	133-134	b: 68,07 g: 67,20	8,08 7,80	8,21 8,10	6,27 6,50	C ₂₉ H ₄₁ N ₃ O ₃ S
30		H	H		B	206-207	b: 61,22 g: 60,70	6,77 6,90	9,74 9,90	7,43 7,60	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
31		H	8-CH ₃		B	221	b: 61,10 g: 61,30	6,80 6,90	9,70 9,70	7,40 7,60	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S

609817/1165

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet	(b)	u. gefunden	(g)	
							C	H	N	S	
32		H	6-CH ₃		B	235	b: 61,10 g: 61,10	6,80 6,90	9,70 9,70	7,40 7,70	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
33		H	6-CH ₃		B	216					C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
34		H	8-CH ₃		B	186					C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
35		H	6-CH ₃		B	186	b: 63,20 g: 63,00	7,60 7,90	9,80 9,50	7,70 7,70	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₃ S
36		H	6-HC ₃		B	198	b: 65,00 g: 64,70	7,30 7,40	9,50 9,20	7,20 7,00	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
37		H	6-CH ₃		B	207	b: 60,80 g: 60,90	7,20 7,40	11,70 11,80	6,80 7,10	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ S
38		H	8-CH ₃		B	178					C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃ S
39		H	6-CH ₃		B	154	b: 62,90 g: 62,70	7,50 7,50	10,05 10,30	7,60 7,50	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₃ S

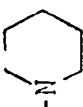
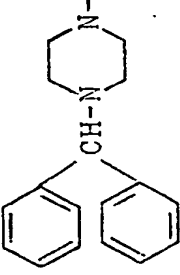
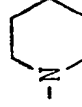
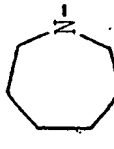
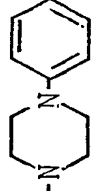
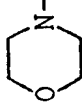

609817/1165

BAD ORIGINAL

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ketone	Fp. in °C	Analyse in % berechnet(b) u. gefunden(g)	Summenformel
							C H N S	
46		H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	151-152	b: 68,74 8,75 8,98 6,79 g: 68,70 9,20 9,40 6,40	C ₂₇ H ₄₁ N ₃ O ₂ S
47		H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	R	245-247	b: 69,65 7,90 10,47 6,00 g: 70,00 7,90 10,40 5,70	C ₃₁ H ₄₂ N ₄
48	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -NH-	H	H		B	204	b: 65,80 7,78 10,47 7,98 g: 65,90 7,80 10,40 7,90	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₂ S
49		H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	119	b: 65,93 8,30 8,87 6,77 g: 65,70 8,00 8,40 6,60	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃ S ²⁹
50		H	H		B	211-212	b: 64,31 7,27 9,78 7,46 g: 64,70 7,40 9,80 7,40	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ²⁴⁴⁸²⁵⁷
51		H	H		B	187-189	b: 65,61 7,71 9,18 7,01 g: 65,40 7,70 8,90 7,00	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₃ S ²⁴⁴⁸²⁵⁷
52	H ₃ C-CH ₂ -CH-NH- CH ₃	H	H		B	195-197	b: 66,47 8,00 10,11 7,22 g: 66,50 8,00 10,00 7,70	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₂ S

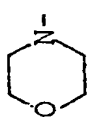
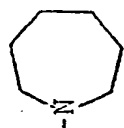
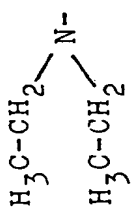
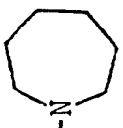
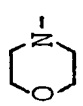
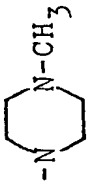
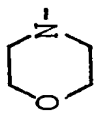
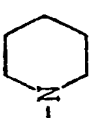
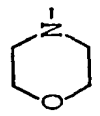
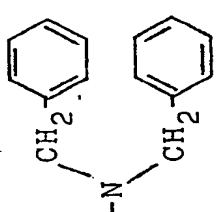
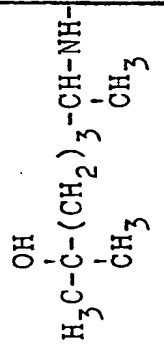
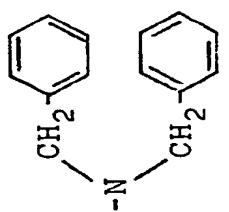
Reispiet

609817/1165

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet(b)	C	H	N	
53	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{H}_2$	H	H		B	121-123	b: 67,73 g: 67,80	7,34 7,40	9,87 9,50	7,53 7,40	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
54		H	H		B	219-221	b: 72,38 g: 71,50	6,94 6,90	9,64 9,40	5,52 5,10	$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
55		H	6-CH ₃		B	188	b: 69,80 g: 69,90	7,50 7,80	10,70 10,40	6,20 6,50	$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
56		H	6-CH ₃	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	B	192-194	b: 65,70 g: 65,40	8,30 8,50	8,80 8,70	6,80 6,90	$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
57		H	6-CH ₃	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	B	196-197	b: 68,40 g: 68,50	8,65 9,00	9,20 9,30	6,90 6,90	$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
58	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{H}_2$	H	6-CH ₃	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	B	128	b: 69,60 g: 69,70	8,50 8,70	8,70 8,80	6,60 6,60	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

2448257

2448257

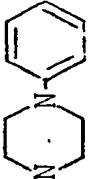
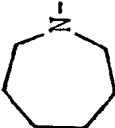
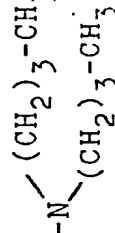
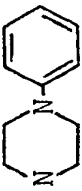
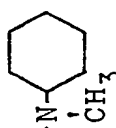
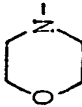
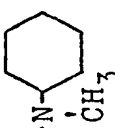

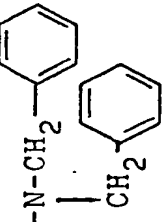

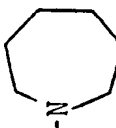
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet	(b)	u. gefunden	(g)	
							C	H	N	S	
59		H	6-CH ₃		B	227-229	b: 64,70 g: 64,40	7,50	9,50	7,20	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
60		H	6-CH ₃		B	178-179	b: 66,60 g: 66,50	8,20	9,70	7,40	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₂ S
61		H	H		A	224-226	b: 61,36 g: 61,61	7,02	12,01	7,45	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ S
62		H	H		B	213-216	b: 63,57 g: 63,86	7,03	10,11	7,72	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ S
63		H	H		B	177,5-178	b: 70,55 g: 70,92	6,30	7,96	6,08	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₃ S
64		H	H		B	~ 76-81	b: 71,75 g: 71,48	7,40	7,17	5,47	C ₃₅ H ₄₃ N ₃ O ₃ S

609817/1165

BAD ORIGINAL

10
11
12
13
14
15


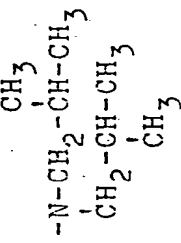
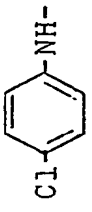
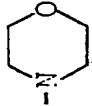
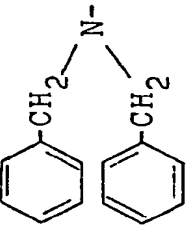
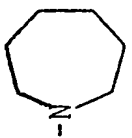
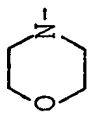
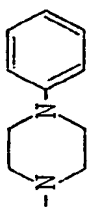
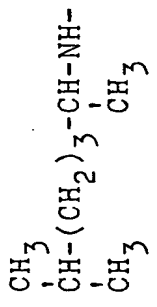
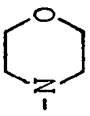
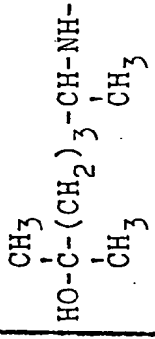
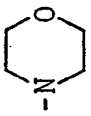
Method

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Method	Fp. in °C	Analyse in % berechnet(b) u. gefunden(g)	Summenformel
C	H	N	S				
HO-CH ₂ -CH ₂ -N- HO-CH ₂ -CH ₂ -N-	H	H		A	194-198 (Zers.)	b: 63,50 6,71 10,98 6,28 g: 63,06 6,40 11,20 5,93	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₄ S
	H	H		A	123-124	b: 68,74 8,76 8,91 6,80 g: 68,84 8,64 9,07 6,57	C ₂₇ H ₄₁ N ₄ S
HO-CH ₂ -CH ₂ -N-	H	H		A	198-199	b: 66,37 6,76 11,06 6,33 g: 66,26 6,47 10,87 6,03	C ₂₈ H ₄₃ N ₄ O ₃ S
H ₃ C-(CH ₂) ₃ -NH-	H	H		A	185,0-186	b: 67,09 8,21 9,78 7,46 g: 67,04 7,37 9,80 7,25	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₂ S
	H	H		A	207-207,5	b: 64,98 7,50 9,47 7,23 g: 64,96 7,43 8,97 7,23	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
	H	H		B	171-172	b: 70,95 6,51 7,76 5,93 g: 71,11 6,42 7,69 5,74	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₃ S
	H	6-CH ₃		B	171-173	b: 65,80 7,60 9,20 7,00 g: 65,60 7,90 9,00 6,90	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₃ S

609817/1165

2448257

1 36

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet	C	H	N	
72		H	H		B	153-154	b: 65,93 g: 65,80	8,30 8,40	8,87 8,80		C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃ S
73		H	H		B	199-201	b: 60,32 g: 60,10	5,28 5,00	9,18 9,00		C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S
74		H	H		B	149	b: 73,44 g: 72,90	6,91 7,10	7,79 7,80		C ₃₃ H ₃₇ N ₃ O ₂ S
75		H	H		B	220-221	b: 65,81 g: 65,60	6,56 6,78	11,37 11,14		C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ S
76		H	H		B	152-153	b: 65,33 g: 65,14	8,11 8,28	9,14 8,86		C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₃ S
77		H	H		B	154-155	b: 63,13 g: 62,48	7,84 7,59	8,83 8,91		C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₄ S

Bezeichnung

Nettoformel

Analyse in %

Summenformel

berechnet(b) u. gefunden(g)
C H N S

Fp.
in °C

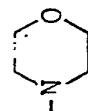
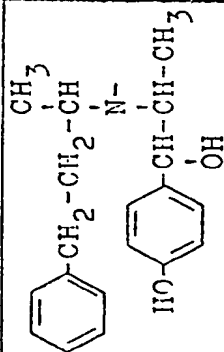
R₄

R₃

R₂

R₁

78



H

H

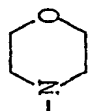
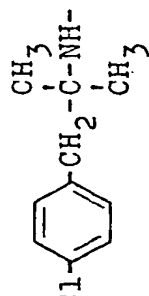
B

114-115

b: 68,66
g: 67,66
6,88
6,81
6,67
6,89
5,09
4,74

C₂₆H₂₉N₃O₅S

79



H

H

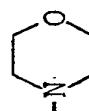
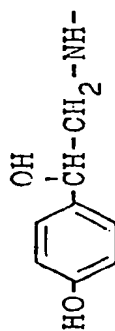
B

180,5-181

b: 63,08
g: 63,02
6,27
5,92
8,17
7,94
6,24
6,13

C₂₇H₃₂ClN₃O₅S

80



H

H

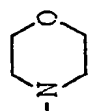
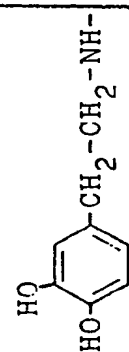
B

198 zers.

b: 62,10
g: 62,27
6,04
6,25
8,69
8,95
6,63
6,42

C₂₅H₂₉N₃O₅S

81



H

H

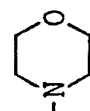
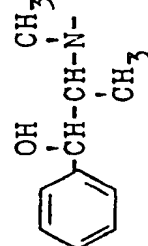
B

207-208

b: 62,10
g: 61,67
6,04
6,07
8,69
8,50
6,63
6,31

C₂₅H₂₉N₃O₅S

82



H

H

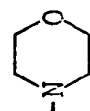
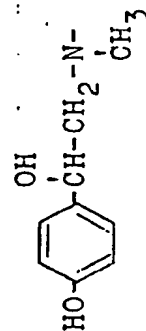
B

165-167

b: 65,43
g: 65,30
6,71
6,63
8,48
8,42
6,47
6,50

C₂₇H₃₃N₃O₅S

83



H

H

B

214-215

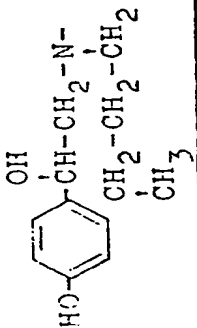
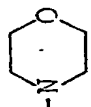
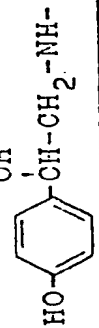
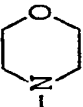
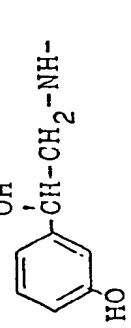
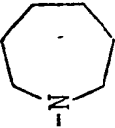
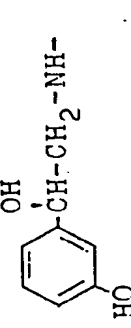
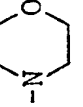
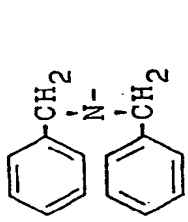
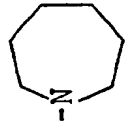
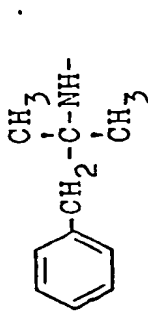
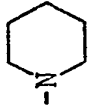
b: 62,76
g: 62,83
6,28
6,33
8,45
8,44
6,44
6,54

C₂₆H₃₁N₃O₅S

2448257

12

609817/1165

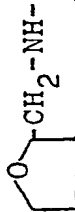
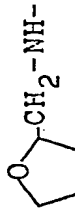
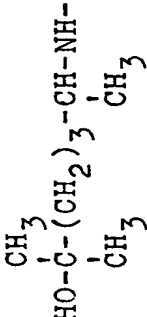
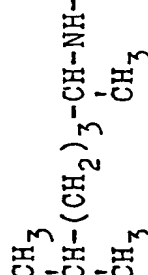
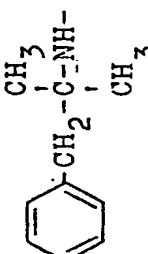
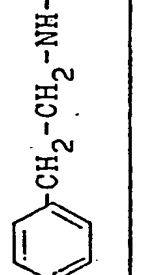
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet	(b)	u. gefunden	(g)	
							C	H	N	S	
84		H	H		B	144,5-145	b: 64,54 g: 64,72	6,91 6,83	7,79 7,94	5,94 5,92	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₅ S
85		H	8-CH ₃		B	185	b: 62,80 g: 62,50	6,30 6,30	8,40 8,40	6,40 6,50	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
86		H	H		B	181 zers.	b: 65,43 g: 65,40	6,71 7,00	8,48 8,50	6,47 6,60	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ S
87		H	6-CH ₃		B	228	b: 62,40 g: 62,50	6,40 6,30	8,40 8,40	6,40 6,20	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
88		H	H		B	149	b: 73,44 g: 72,90	6,41 7,10	7,79 7,80	5,94 5,70	C ₃₃ H ₃₇ N ₃ O ₅ S
89		H	H		B	177-178	b: 70,41 g: 70,10	7,39 7,40	8,80 8,70	6,71 6,60	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₅ S

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in % berechnet(b) u. gefunden(g)	Summenformel
							C H N S	
90		H	H		B	171	b: 71,36 8,31 8,05 6,15 g: 71,10 8,40 8,20 5,80	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₂ S
91		H	6-CH ₃		B	143	b: 67,60 7,30 8,40 8,30 g: 67,30 7,60 8,30 6,00	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ S
92		H	8-CH ₃		B	126	b: 68,30 7,10 8,50 6,50 g: 68,30 7,10 8,40 6,40	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ S
93		H	H		B	199-201	b: 60,32 5,28 9,18 7,00 g: 60,10 5,00 9,00 7,10	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ S
94		H	H		B	218-221	b: 65,81 6,56 11,37 6,50 g: 65,60 6,78 11,14 6,31	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ S
95		H	6-CH ₃		B	171-173	b: 65,80 7,60 9,20 7,00 g: 65,60 7,90 9,00 6,90	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ S

609817/1165

Beispiel Nr.

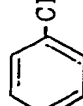
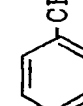
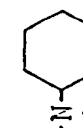
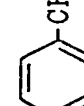

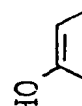

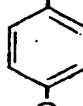
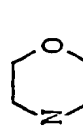
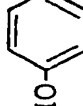
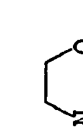
Methode

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fp. in °C	Analyse in % berechnet(b) u. gefunden(g)	Summenformel
C	H	N	S			
96		H	H	170-172	b: 70,95 g: 71,11	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₃ S
97		H	H	153-154	b: 65,93 g: 65,80	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ O ₃ S
98		H	H	154-155	b: 63,13 g: 62,48	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₄ S
99		H	H	152-153	b: 65,33 g: 65,14	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₃ S
100		H	H	187	b: 67,61 g: 67,80	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
101		H	H	211-212	b: 66,49 g: 66,36	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃ S

609817/1165

BAD ORIGINAL

Beispiel Nr. 102

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %				Summenformel
							berechnet (b)	C	H	N	u. Gefunden (g)
102		H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ -N- $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	B	98-105	b: 71,35 g: 71,48	8,30 8,39	8,05 7,95	6,16 5,80	$\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
103		H	H		B	169-170,5	b: 71,25 g: 70,88	7,77 7,43	8,31 8,19	6,34 6,34	$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
104		H	6-CH ₃		B	160	b: 69,90 g: 69,60	7,40 7,40	8,80 8,80	6,70 6,50	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
105		H	H		B	161-2 zers.	b: 65,53 g: 62,72	5,94 5,95	6,35 6,10	4,85 4,82	$\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$
106		H	H		B	144-145	b: 63,38 g: 63,35	6,50 7,21	8,21 8,01	6,27 5,67	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$
107		H	H		B	219 zers.	b: 64,21 g: 64,72	6,25 6,28	8,99 8,73	6,86 6,77	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

2448257

609817/1165

BAD ORIGINAL

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Methode	Fp. in °C	Analyse in %			Summenformel
							berechnet C	berechnet(b) H	u. gefunden(g) N	
108		H	H		B	212 zers.	b: 62,10 g: 62,36	6,04 6,00	8,69 8,72	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₃ S
109		H	H		B	120-122	b: 63,38 g: 62,39	6,50 6,67	8,21 7,94	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ S
110		H	H		B	196-199	b: 66,37 g: 66,26	6,76 6,47	11,06 10,87	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₃ S
111		H	H		B	235 zers.	b: 65,43 g: 65,42	6,71 6,81	8,48 8,61	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ S

Darstellung der Ausgangsverbindungen

A. 7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzofuran

8,03 g (= 0,02 Mol) N-[4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran-7-yl]-4-morpholinocarboxamid werden in 100 ml 6-normaler Salzsäure fünf Stunden lang gekocht. Die Reaktionslösung wird anschließend abgekühlt, mit 20 %iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Sodann wird die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol rekristallisiert.

Das in etwa 60 %iger Ausbeute gebildete 7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzofuran schmilzt bei 227-229° C.

Analog wurden hergestellt:

7-Amino-3-(2-dibutylaminoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-1-benzopyran, Fp. 191-192° C; Ausbeute 62 % der Theorie.

7-Amino-4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran, Fp. 210-211° C; Ausbeute 60 % der Theorie.

7-Amino-4,6-dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran, Fp. 244-245° C; Ausbeute 72 % der Theorie.

7-Amino-3-(2-dibutylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran, Fp. 156-157° C; Ausbeute 30 % der Theorie.

B. 7-Amino-4,6-dimethyl-3-[2-(4-phenyl-1-piperaziny1)äthyl]-

 2-oxo-1-benzopyran

35 g (= 0,139 Mol) 7-Amino-3-(2-chloräthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-1-benzopyran und 216 g (= 1,33 Mol) 1-Phenylpiperazin werden in 140 ml Chlorbenzol auf 130-140° C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus Chlorbenzol rekristallisiert. Man erhält 48 g (= 92 % der Theorie) 7-Amino-4,6-dimethyl-3-[2-(4-phenyl-1-piperaziny1)äthyl]-2-oxo-1-benzopyran mit dem Schmelzpunkt 248-251° C.

Analog wurden hergestellt:

7-Amino-4-methyl-3-[2-(4-methyl-1-piperaziny1)äthyl]-2-oxo-benzopyran; Fp. 209-210° C; Ausbeute 78 % der Theorie.

7-Amino-4-methyl-3-[2-(4-phenyl-1-piperaziny1)äthyl]-2-oxo-1-benzopyran; Fp. 248-249° C; Ausbeute 47 % der Theorie.

7-Amino-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzopyran; Fp. 178-179° C; Ausbeute 53 % der Theorie.

7-Amino-4-methyl-3-(2-perhydroazepinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran; Fp. 241° C; Ausbeute 98 % der Theorie.

7-Amino-4-methyl-3-(2-perhydroazepinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran; Fp. 186-188° C; Ausbeute 30 % Der Theorie.

/ 46

7-Amino-4,8-dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo-1-benzopyran;
Fp. 181° C; Ausbeute 64 % der Theorie.

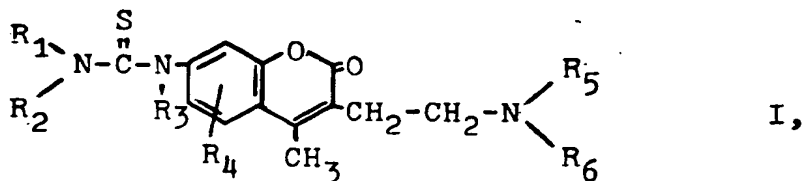
7-Amino-3-(2-diisobutylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-1-benzofuran;
Fp. 135° C; Ausbeute 43,5 % der Theorie.

4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-methylamino-2-oxo-1-benzopyran
entsteht in 82 %iger Ausbeute aus dem entsprechenden p-Tosyl-
amid in Eisessig-Salzsäure. Fp. 181-181,5° C.

609817/1165

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der bedeuten

R₁ und R₂ Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigt-kettige gesättigte oder einfach ungesättigte Alkylgruppen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, in denen ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, gerad- oder verzweigt-kettige Aralkylgruppen mit insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatomen, in welchen bis zu 3 Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen, Halogenatome oder eine Methylen-dioxygruppe ausgetauscht sein können, Arylgruppen, in denen bis zu 2 Wasserstoffatome durch niedrigere Alkylgruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, niedrigere Alkoxygruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen ausgetauscht sein können, Cyclohexylgruppen, in denen ein Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ausgetauscht sein kann, die 2-Tetrahydrofuranmethylgruppe und schließlich R₁ und R₂ zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterocyclen mit 5 bis 7 Ringgliedern, in denen neben dem Stickstoffatom ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten sein kann und in welchem bis zu

2 Wasserstoffatome durch Methyl- oder Hydroxygruppen ausgetauscht sein können und, sofern der Heterocyclus Piprazin bedeutet, das zweite Stickstoffatom durch den Phenylrest, Benzhydrylrest oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei in letzterer ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ausgetauscht sein kann,

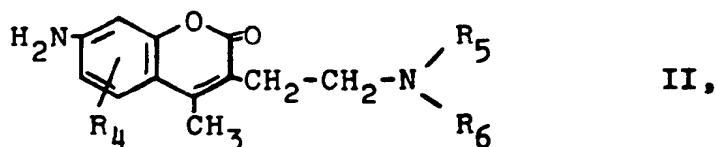
R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

R₄ Wasserstoff oder Methylgruppen in 6- oder 8-Stellung,

R₅ und R₆ niedere gerad- oder verzweigt-kettige gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Aalkylgruppen mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, in denen 1 bis 3 Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen, Halogenatome oder eine Methylenedioxygruppe ausgetauscht sein können, und schließlich R₅ und R₆ zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus mit 5 bis 7 Ringgliedern, in welchem ein Ringglied ein Sauerstoffatom oder ein zweites Stickstoffatom bedeuten kann, wobei im Falle eines Stickstoffatoms dieses durch niedere Alkyl- oder Arylgruppen substituiert sein kann.

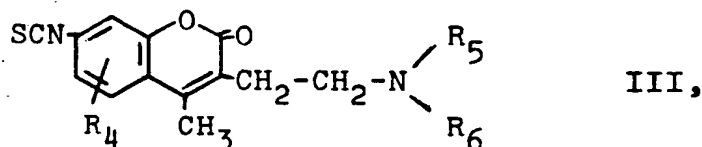
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen R₁₋₆ die angeführte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß nach an sich bekannten Methoden

a) Verbindungen der allgemeinen Formel

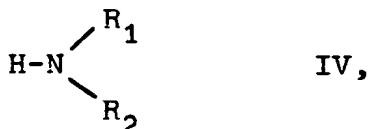


609817/1165

in welcher R_{4-6} die obenangeführte Bedeutung haben, mit Thiophosgen zu Verbindungen der allgemeinen Formel

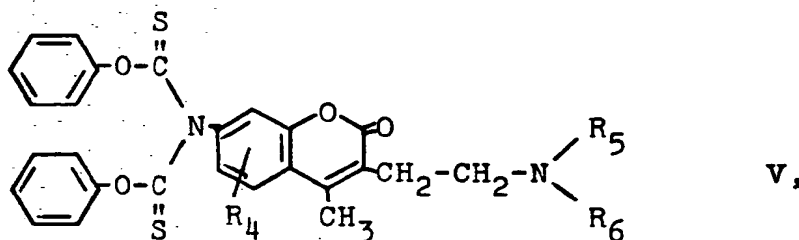


in welcher R_{4-6} die obenangeführte Bedeutung haben, umgesetzt werden und anschließend Amine der allgemeinen Formel



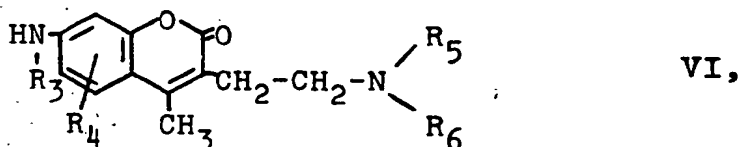
in welchen R_1 und R_2 die obenangeführte Bedeutung haben, addiert werden oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Chlorthioameisensäurephenylester zu Verbindungen der allgemeinen Formel



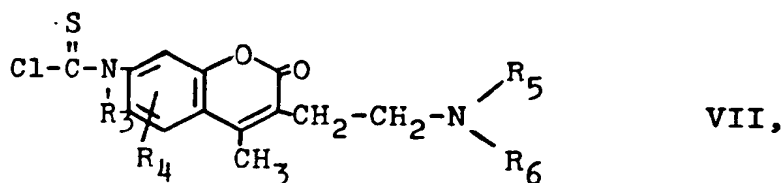
in welcher R_{4-6} die obenangeführte Bedeutung haben, umgesetzt und anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel IV zur Reaktion gebracht werden oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher R_{3-6} die obenangeführte Bedeutung haben, mit

Thiophosgen zu Verbindungen der allgemeinen Formel



in welcher R_{3-6} die obenerwähnte Bedeutung haben, umgesetzt und anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel IV kondensiert werden.

3. Koronardilatatorisch wirksame pharmakologische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, auch in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, zusammen mit flüssigen oder festen Hilfs- und Trägerstoffen.

